

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

Telmo Miguel Moedas Paulo

Neurobiologia e Orientação Sexual

Neurobiology and Sexual Orientation

março, 2017

FMUP

Telmo Miguel Moedas Paulo
Neurobiologia e Orientação Sexual
Neurobiology and Sexual Orientation

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Psiquiatria e Saúde Mental

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Manuel António Fernandez Esteves

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Psiquiatria Clínica

março, 2017

FMUP

Eu, Telmo Miguel Moedas Paulo, abaixo assinado, nº mecanográfico 201100129, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 16/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Telmo Moedas

NOME

Telmo Miguel Moedas Paulo

NÚMERO DE ESTUDANTE

201100129

E-MAIL

mimed11021@med.up.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Psiquiatria e Saúde Mental

TÍTULO MONOGRAFIA

Neurobiologia e Orientação Sexual

ORIENTADOR

Doutor Manuel António Fernandez Esteves

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 16/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Telmo Moedas

Dedicada à minha família e amigos, ao Gabriele e a todos, que de diversas formas, contribuíram, direta ou indiretamente, para a elaboração deste trabalho...

TÍTULO

Neurobiologia e Orientação Sexual

TITLE

Neurobiology and Sexual Orientation

AUTORES E AFILIAÇÕES

Telmo Moedas (1), Manuel Esteves (1)

1 – Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina
Universidade do Porto, Portugal

RESPONSÁVEL PELA CORRESPONDÊNCIA

Telmo Moedas

Endereço: Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de
Medicina Universidade do Porto. Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto,
Portugal.

E-mail: mimed11021@med.up.pt

Telemóvel: +351 962 989 261

RESUMO

A orientação sexual refere-se ao conjunto de fatores emocionais, sexuais e relacionais que abordam o interesse de um indivíduo por outros do mesmo sexo (homossexualidade), sexo oposto (heterossexualidade) ou ambos os sexos (bissexualidade).

Uma das questões mais duradouras e controversas na neurociência do comportamento sexual envolve os mecanismos que produzem atração sexual nos homens e nas mulheres. Mecanismos de desenvolvimento neurológico devem ligar os circuitos neurais de forma diferente nos indivíduos com atrações por indivíduos do mesmo sexo daqueles com atrações por indivíduos do sexo oposto, no entanto ainda se sabe muito pouco sobre estes circuitos.

Os fatores determinantes da orientação sexual ainda são debatidos a partir de diferentes pontos de vista. Há evidências de influências genéticas, biológicas, de desenvolvimento, psicológicas, sociais e ambientais, sendo considerada, unanimemente, pela comunidade científica como uma questão multifatorial.

Alguns estudos apoiam a hipótese de uma base neurobiológica na origem da orientação sexual e indicam que podem existir diferenças estruturais e funcionais relacionadas com esta. Foram observadas diferenças estruturais e funcionais dos núcleos hipotalâmicos e doutras áreas cerebrais, entre os géneros e em relação à orientação sexual indicando um envolvimento numa complexa rede neuronal em vários aspetos do comportamento sexual.

PALAVRAS-CHAVE

Orientação Sexual; Neurobiologia; Sexualidade; Género.

ABSTRACT

Sexual orientation refers to the set of emotional, sexual, and relational factors that address an individual's interest in others of the same sex (homosexuality), opposite sex (heterosexuality) or both sexes (bisexuality).

One of the most enduring and controversial issues in the neuroscience of sexual behavior involves the mechanisms that produce sexual attraction in men and women. Neurological development mechanisms should link neural circuits differently in individuals with same-sex attractions of those with opposite sex attractions, however very little is known about these circuits.

The determinants of sexual orientation are still debated from different points of view. There is evidence of genetic, biological, development, psychological, social, and environmental influences, being unanimously considered by the scientific community as a multifactorial issue.

Some studies support the hypothesis of a neurobiological basis for the origin of sexual orientation and indicate that there may be structural and functional differences related to it. Structural and functional differences were observed in hypothalamic nuclei and other brain areas, between gender and sexual orientation, indicating involvement of a complex neural network in various aspects of sexual behavior.

KEYWORDS

Sexual Orientation; Neurobiology; Sexuality; Gender.

INTRODUÇÃO

Segundo a Federação Europeia de Sexologia e a Sociedade Europeia para a Medicina Sexual a orientação sexual é definida como um conjunto de fatores emocionais, sexuais e relacionais que abordam o interesse de indivíduos do mesmo sexo (homossexualidade), sexo oposto (heterossexualidade) ou ambos os sexos (bissexualidade) (1, 2). Compreende um mecanismo de seleção e de preferência de alvos sensíveis ao gênero, comportamentos de abordagem motivacional em relação ao alvo preferido, bem como processos cognitivos internos tendenciosos para o alvo preferido (como fantasias sexuais) (3). Em contrapartida, a orientação sexual não parece ser uma questão de autorrotulagem consciente ou de atividades sexuais passada, porque estão sujeitas a pressões sociais contingentes, como a presença de descritores linguísticos e de minorias sexuais visíveis na cultura de um indivíduo bem como à disponibilidade de parceiros sexuais preferidos (3, 4).

Segundo alguns autores, a orientação sexual parece ser uma característica dicotômica nos homens, com muito poucos indivíduos demonstrando uma preferência intermediária (bissexual) (3, 4). Isto é corroborado por análises finas das taxas de prevalência de orientações heterossexuais e homossexuais autorreferidas (usando medidas de sentimentos sexuais) em amostras ao nível da população e trabalho sobre padrões de excitação genital fisiológica (por exemplo, usando pletismografia do pênis) em resposta à visualização de imagens sexuais preferidas e não preferidas. Ambas as linhas de evidência demonstram consistentemente uma orientação sexual bimodal entre homens (heterossexuais ou homossexuais), mas raramente bissexuais (3). No entanto, no caso das mulheres isto é diferente, Chivers et al. (2004) demonstraram um padrão de excitação genital bissexual entre mulheres heterossexuais e homossexuais, sugerindo uma dissociação dos sentimentos sexuais autorrelatados (que aparenta ser amplamente bimodais) (3-5).

Contudo, existem vários outros estudos que sugerem que orientação sexual nem sempre aparece em categorias definíveis e estanques e, em vez disso, ocorre em um contínuo e que esta varia ao longo desse contínuo, sendo deste modo fluida para algumas pessoas, principalmente para as mulheres. Deste modo, permite um modelo multidimensional, referindo-se a vários aspetos: comportamento sexual (com quem tenho relações sexuais); atracção erótica (com quem eu quero fazer sexo); fantasias sexuais (sobre quem eu fantasio); preferência afetiva (por quem me apaixono); e autodefinição (em qual grupo eu me classifico) (1, 6).

A orientação sexual difere da identidade de gênero, que se refere à autoconceção do indivíduo como homem, mulher ou transsexual. Comportamento sexual refere-se às atividades que os indivíduos praticam para facilitar ou experimentar uma resposta sexual. Para a maioria das pessoas, orientação sexual, identidade e comportamentos são congruentes (1, 6).

Quando se fala de orientação sexual, refere-se principalmente à homossexualidade, contudo, muitas vezes fica esquecido que existem outras formas de expressar a sexualidade. Os estudos sobre a bissexualidade são muito poucos, devido, em parte, às dificuldades na definição de uma população de estudo. Além disso, os autores muitas vezes confundem as suas pesquisas sobre homossexualidade, listando um grande número de bissexuais como homossexuais em seus estudos (1).

A bissexualidade geralmente refere-se à atração por mais de um gênero, no entanto, nem todos os indivíduos que são atraídos por mais de um gênero se descrevem como bissexuais.

A assexualidade foi proposta como a quarta orientação sexual. Ela inclui indivíduos com desejo, atração ou comportamentos sexuais baixos ou ausentes, parcerias românticas não-sexuais ou uma combinação tanto de desejos como de comportamentos sexuais ausentes (1, 6). A prevalência de assexualidade varia entre 0,8% a 4,8% para as mulheres e de 0,7 a 6,1% para os homens, dependendo da definição. A distinção entre assexualidade e distúrbios do desejo sexual (como o Transtorno de Desejo Sexual Hipoativo) consiste na ausência de sofrimento e é caracterizada por uma falta de atração sexual ao longo da vida (1).

A origem e o desenvolvimento da orientação sexual, bem como o sentimento de ser sexualmente atraído por uma pessoa do sexo oposto, do mesmo ou ambos, ainda é um tema controverso. A comunidade científica considera-a uma questão multifatorial. Há evidências de influências genéticas, biológicas, de desenvolvimento, psicológicas, sociais e ambientais, sendo que presente trabalho irá focar-se nos aspectos neurobiológicos.

Estudos indicam que os processos neurobiológicos estão envolvidos no desenvolvimento da orientação sexual. Estudos de neuroimagem demonstraram diferenças estruturais e funcionais relacionadas ao sexo e também à orientação sexual no cérebro humano (1-4, 7-9). A informação genética e o efeito das hormonas sexuais são assumidos como contribuindo para a diferenciação homem/mulher do cérebro (dimorfismo sexual), e tem sido sugerido que mecanismos semelhantes podem desempenhar um papel nos processos que influenciam a orientação sexual do ser humano durante o desenvolvimento fetal, neonatal e pubertário (1-4, 7, 9, 10). No

entanto, questões sobre a origem e o desenvolvimento da orientação sexual permanecem sem resposta, pois, embora a literatura sobre as diferenças de sexo no cérebro humano seja extensa, a investigação sobre as características neurobiológicas relacionadas com a orientação sexual em seres humanos é muito limitada (2, 4).

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed com o seguinte termo meSH: (neurobiology human "sexual orientation") OR (biology human biology human "sexual orientation") OR (neurology human "sexual orientation"), no qual se obtiveram 44 artigos. Destes foram selecionados artigos publicados entre 15 de Outubro de 2016 e 31 de Dezembro de 2005, escritos em inglês, português e espanhol, obtendo-se 27 artigos. Seguidamente, procedeu-se à leitura completa dos resumos e foram selecionados os artigos considerados pertinentes.

Posteriormente, foram consultados e incluídos mais artigos, selecionados através da consulta das referências bibliográficas dos artigos a cima referidos, devido à sua pertinência para este trabalho.

Foi ainda incluído o capítulo Sexual Orientation presente no livro The EFS and ESSM Syllabus of Clinical Sexology de 2013.

RESULTADOS

Uma das questões mais duradouras e controversas na neurociência do comportamento sexual envolve os mecanismos que produzem atração sexual nos homens e nas mulheres. Mecanismos de desenvolvimento neurológico devem ligar os circuitos neurais de forma diferente nos indivíduos com atrações do mesmo sexo daqueles com atrações de sexo oposto, no entanto ainda sabe-se muito pouco sobre estes circuitos (2, 3, 5, 11-14).

Alguns estudos apoiam a hipótese de uma base neurobiológica na origem da orientação sexual e indicam que podem existir diferenças estruturais e funcionais relacionadas com esta.

Diferenças relativas ao género foram observadas de níveis macroscópicos a ultramicroscópicos nas estruturas cerebrais adultas, juntamente com um grande número de diferenças sexuais funcionais em diferentes regiões cerebrais. A primeira diferença sexual estrutural encontrada foi no hipotálamo, mais precisamente no núcleo

sexualmente dimórfico da área pré-óptica (SDN-POA), mais tarde também chamado de núcleo intersticial do hipotálamo anterior 1 (INAH-1) (5, 7-9, 12). Verificou-se que o SDN-POA era 2,5 vezes maior e que continha 2,2 vezes mais células nos homens do que nas mulheres. Essas diferenças sexuais só se desenvolvem após os 5 anos de idade e desaparecem temporariamente após os 50 anos, regressando após os 75 anos (4, 7-9, 12). Foram ainda descritos, dois outros grupos celulares, o INAH-2 e o INAH-3, que apresentaram maiores volumes nos homens do que nas mulheres (2,8 e 2 vezes maiores, respetivamente) (7-9, 12). Além disso, diferenças de género foram encontradas no volume e no número de neurónios, tanto no núcleo central do núcleo da estria terminal humana, no INAH-3, mas não no INAH-4 (4, 5, 7-9). Outras diferenças estruturais entre os géneros foram ainda encontradas na comissura anterior subcortical humana, na adesão intertalâmica, nos corpos mamilares e no córtex (entre outras) (4, 5, 7-9, 12).

Contudo, a primeira indicação de correlação neural da preferência do parceiro sexual veio do estudo de autópsias de Simon LeVay (1991), do INAH-3, em que ele constatou que este era menor nos homens homossexuais do que nos homens heterossexuais e indistinguíveis de mulheres heterossexuais (3, 5, 12, 15, 16). Outro estudo encontrou uma tendência não significativa para um INAH-3 feminino-típico entre homens homossexuais (e era diferente dos heterossexuais). Deste modo estes dados levaram a uma conclusão conservadora: embora o INAH-3 seja maior em homens heterossexuais do que em mulheres heterossexuais, e possivelmente menor em homens homossexuais, estruturalmente falando esta diferença dentro do género pode não ser assim tão grande (3-5, 12, 15).

Foram realizados estudos usando a ressonância magnética e a tomografia por emissão de positões (PET) para medir eventuais assimetria hemisférica volumétrica e a conectividade funcional da amígdala. Verificou-se que os volumes hemisféricos de homens homossexuais e mulheres heterossexuais eram simétricos, enquanto homens heterossexuais e mulheres homossexuais apresentavam uma assimetria cerebral direita (2, 5, 11, 14). Relativamente às conexões das amígdalas, estas encontravam-se mais difundidas a partir da amígdala esquerda entre homens homossexuais e mulheres heterossexuais, enquanto que entre os homens heterossexuais e as mulheres homossexuais eram mais difundidas a partir da amígdala direita (2, 11). Além disso, compostos semelhantes a feromonas humanas ativaram de forma semelhante o hipotálamo anterior de mulheres heterossexuais e homens homossexuais, mas diferentemente dos indivíduos do mesmo sexo e orientação sexual oposta (2, 11, 14, 17). Outro estudo usando a ressonância magnética revelou

um padrão estrutural mais masculino de matéria cinzenta no córtex peri-rinal nas mulheres homossexuais participantes (2, 11, 14).

Um estudo de Kinnunen et al. (2004), usando PET, demonstrou uma resposta hipotalâmica mais forte ao desafio serotoninérgico em homens heterossexuais do que homossexuais, além que, estudos de neuroimagem comparando homens e mulheres heterossexuais enquanto visualizavam imagens sexuais preferidas mostram uma ativação hipotalâmica significativamente maior em homens heterossexuais (3, 5, 11, 14, 17). Kranz et al. em 2006 descobriram ainda que as mulheres heterossexuais e os homens homossexuais respondiam mais às fotografias de rostos masculinos, enquanto que as mulheres homossexuais e homens heterossexuais respondiam mais a fotografias com rostos femininos (1, 3). Também foi relatado que, em comparação com homens heterossexuais, a conectividade funcional entre uma região “seed” no giro occipital inferior esquerdo e o cúneos direito era reduzida em homens homossexuais e a conectividade entre esta região “seed” e o tálamo e cúneos direito correlacionou-se positivamente com os scores de Kinsey (2, 11, 14). Além disso, durante a excitação sexual visualmente evocada, diferentes circuitos neurais foram ativados em homens homossexuais e heterossexuais: homens heterossexuais mostraram ativação no giro lingual, hipocampo e para-hipocampal, enquanto que em homens homossexuais foi no giro angular, caudado e pálido (2, 4, 11, 14).

Esses achados, juntamente com os achados anatómicos descritos anteriormente, podem ser considerados como sugerindo que existe um substrato hipotalâmico anterior funcionalmente distinto à atração sexual em relação às mulheres. Esta suposição é ainda suportada pelos modelos de lesão de mamíferos da área pré-óptica do hipotálamo anterior, mostrando respostas apetitivas reduzidas das fêmeas por machos (3-5, 11, 14).

Modelos animais apontam um papel para andrógenos pré-natais na produção de variação sexual em regiões hipotalâmicas, contudo uma relação semelhante em seres humanos é incerta. Um estudo de Kruijver et al., (2001) não encontrou diferenças relacionadas à orientação sexual na distribuição de recetores de andrógenos em regiões hipotalâmicas sexualmente dimórficas (3, 11). Deste modo, são requeridos estudos mais aprofundados sobre o papel dos metabolitos aromatizados da testosterona na variação hipotalâmica relacionada com a orientação sexual humana. Além disso, as diferenças putativas de orientação sexual na atividade da aromatase em homens podem explicar de algum modo o perfil "mosaico" de traços hipo e hipermasculinizados. Uma redução da atividade da aromatase em homens homossexuais em comparação com homens heterossexuais pode levar à menor disponibilidade de testosterona aromatizada (isto é, estradiol) que tipicamente

masculiniza o cérebro de mamífero do sexo masculino (3, 4, 11). Isto pode levar a circuitos hipotalâmicos hipomasculinizados e ainda deixar excesso de testosterona não aromatizada para hipermasculinizar traços adicionais sensíveis a androgénios (por exemplo, 2D:4D) através de outras vias metabólicas, tais como 5 α -redutase. No entanto, uma evidência atenuante em relação a estas sugestões são os estudos de DuPree et al. (2004) que produziram resultados nulos, em relação à variação relacionada à orientação sexual no gene da aromatase (3, 15).

A medição da espessura cortical é um método cada vez mais utilizado para estudar as relações cérebro-comportamento em várias condições clínicas e controles saudáveis, além que também está associada a funções neurocognitivas. A espessura cortical está relacionada com o tamanho, o número e a densidade de células e dendritos numa coluna cortical (2, 4, 11). Pode também servir como marcador proxy da integridade do córtex cerebral e mostrou estar relacionada com concentrações de metabólitos cerebrais, como o N-acetilaspártato. A codificação genética de espessura cortical também parece ser independente da codificação genética da superfície cortical e volume (2, 4, 11). Bramen et al. (2012) descobriram que metabólitos cerebrais estavam associados a níveis de testosterona circulante de forma diferente em adolescentes do sexo masculino (positivamente) e do sexo feminino (negativamente) e, predominantemente em regiões ricas em recetores de androgénios, como o córtex occipital mediano (2, 4, 11). Além disso, a correspondente correlação parece tornar-se invertida na idade adulta, ilustrando a complexidade da interação hormonal sexual com o género, estágio de desenvolvimento e a região do cérebro. No entanto, as observações preliminares relatadas são de interesse para a pesquisa de orientação sexual, uma vez que se crê que a testosterona tem impacto sobre as diferenças de género na estrutura do cérebro e algumas funções, implicando uma possível ligação também à orientação sexual (2, 4, 11). A este respeito, é também de notar que foram encontradas diferenças sexuais em metabólitos cerebrais, principalmente nas áreas frontal, parietal e occipital do cérebro, embora com algumas inconsistências entre os poucos estudos existentes. Presumivelmente, algumas dessas inconsistências podem resultar das diferenças na base populacional e/ou nas metodologias entre os estudos pelo que, em conjunto, é necessário um estudo *in vivo* para elucidar a relação entre o sexo e a espessura cortical regional (2, 11).

Tem sido evidenciada por investigações neurocognitivas a possibilidade de que a variação neural relacionada com orientação sexual se estenda a regiões corticais superiores. Vários estudos independentes demonstram consistentemente baixas pontuações (típicas das mulheres) por homens homossexuais em testes básicos de habilidade espacial (como rotação mental e percepção espacial) em comparação com

homens heterossexuais (2, 11). Os homens homossexuais também mostram melhor memória de localização espacial, melhor lembrança de marcos espaciais durante a navegação e melhor fluência fonológica e semântica (todas respostas típicas das mulheres) em comparação com homens heterossexuais. Esses dados sugerem uma variação sexual nas regiões cerebrais parietal, hipocampo-temporal e pré-frontal conhecidas por essas habilidades cognitivas (2, 3, 11). Deste modo, a variação sexual comportamental e estrutural nas vias inter-hemisféricas pode contribuir para essas diferenças cognitivas, contudo não têm sido bem replicadas. Pesquisas independentes, que utilizam diversas medidas neurofisiológicas, também apoiam o envolvimento do lobo parietal e temporal, dependendo da sonda usada: sexual, auditiva ou cognitiva (2, 3, 11). O envolvimento do lobo parietal é bastante provável, porque esta região faz parte da arquitetura neural da excitação sexual heterossexual e, possivelmente, envolvida no processamento visual-configuracional de alvos sexuais preferidos (2, 3, 11).

Até agora, quase nada é conhecido sobre as bases neurais da orientação sexual nas mulheres. Uma sonda neurocomportamental sexualmente dimórfica (inibição pré-pulso da resposta de sobressalto, em que há uma redução do reflexo do piscar os olhos para um ruído alto se precedido por um ruído mais silencioso) está fortemente masculinizada em mulheres homossexuais em comparação com mulheres heterossexuais e indica o envolvimento do circuito límbico pálidostriato-talâmico (3). Estudos cognitivos demonstram melhor fluência verbal nas mulheres homossexuais, indicando o envolvimento cortical pré-frontal, enquanto estudos neurofisiológicos não revelam diferenças, para além das regiões auditivas reveladas por potenciais evocados auditivos (AEPs) (3, 4, 18-20).

DISCUSSÃO

A origem e o desenvolvimento da orientação sexual de uma pessoa e o sentimento de ser sexualmente atraído por uma pessoa de sexo oposto, mesmo ou ambos, ainda é um tema controverso.

Desde os primeiros dias após o nascimento, as diferenças sexuais já estão expressas no comportamento humano. Por exemplo, logo no primeiro dia de vida, os recém-nascidos do sexo feminino preferem olhar para rostos humanos, enquanto os do sexo masculinos preferem olhar para objetos mecânicos móveis (7).

Embora as pesquisas que apontam para a existência de diferenças cerebrais relacionadas à orientação sexual estejam emergindo, o conhecimento sobre as

características neuroanatômicas ainda é pobre e inúmeras questões sobre sua origem e desenvolvimento ainda permanecem sem resposta.

Os fatores determinantes da orientação sexual ainda são debatidos a partir de diferentes pontos de vista. Há evidências de influências genéticas, biológicas, de desenvolvimento, psicológicas, sociais e ambientais, sendo considerada, unanimemente, pela comunidade científica como uma questão multifatorial.

GENÉTICA COMPORTAMENTAL E MOLECULAR

Um ponto de partida natural para o neurodesenvolvimento de traços fisiológicos e comportamentais deve começar com o nível genético de investigação. Vários estudos sobre a família e os gêmeos fornecem evidências claras de um componente genético para a orientação sexual masculina e feminina. Estudos familiares, usando uma série de estratégias de avaliação, mostram um aumento da taxa de homossexualidade entre parentes de probandos homossexuais (3, 10).

Vários estudos têm calculado a prevalência da orientação homossexual entre irmãos onde um dos irmãos é homossexual. A maioria dos estudos mostra que a prevalência da homossexualidade entre os irmãos de um homem homossexual parece ser de cerca de 9% e entre as irmãs de um homem homossexual parece ser de cerca de 5%; a prevalência entre as irmãs de uma mulher homossexual encontra-se entre 6% a 25 % e entre os irmãos de uma mulher homossexual parece ser de cerca de 10% (1, 12, 15).

Há também evidências de elevação da transmissão materna da homossexualidade masculina, sugestivos de relação com o cromossoma X, contudo o mesmo não se evidencia para a transmissão paterna. Entre as mulheres, a transmissão é complexa, compreendendo vias autossômicas e ligadas ao sexo. Estudos com gêmeos (tanto em amostras de populações quanto em populações) relatam estimativas moderadas de hereditariedade, sendo a variância remanescente absorvida por fatores ambientais não compartilhados (3, 4, 10, 12, 15).

As primeiras tentativas de mapear *loci* genéticos específicos responsáveis pela orientação sexual usando métodos de ligação de linhagem familiar levaram à descoberta de marcadores na região cromossômica Xq28, com uma replicação subsequente, mas com o efeito apenas em homens (1, 3, 4, 10, 12, 15). No entanto, há pelo menos um estudo independente com 894 homens heterossexuais e 694 homossexuais em que não se encontrou evidências de uma ligação sexual (1, 2). Além disso, uma análise genômica recente não revelou nenhuma ligação Xq28 numa

nova amostra de famílias, mas identificou locais cromossômicos adicionais putativos (em 7q36, 8p12 e 10q26) que requerem pesquisas de mapeamento mais densas (1, 3, 4, 10, 15). Além disso, estes estudos podem permitir a exploração de interações destes genes com o meio-ambiente; isso pode aumentar a capacidade de identificar *loci* genéticos e também ajudar a elucidar o processo que liga o número de irmãos mais velhos à orientação sexual.

No entanto, esses estudos são limitados por fatores como os efeitos de transmissão pouco claros da linha materna versus paterna, bem como, possíveis problemas de transmissão e mensuração autossômica (3, 15).

Ademais, dois estudos sobre genes candidatos que exploraram as vias hormonais putativas no desenvolvimento neurológico da orientação sexual, um sobre o gene do recetor de androgénio e outro sobre a aromatase (CYP19A1), produziram resultados nulos (3, 15).

ANDROGÉNIOS PRÉ-NATAIS

Várias décadas de pesquisa em modelos animais demonstraram um papel importante dos andrógenos esteroides gonadais em quase todos os dimorfismos sexuais conhecidos no cérebro e no comportamento entre vertebrados. Pelo que têm orientado os investigadores a procurar as possíveis origens da orientação sexual humana em andrógenos e seus substratos neurais alvo (3-5, 9, 13, 15, 21, 22).

As gónadas fetais desenvolvem-se sob a influência de uma cascata de genes, que nos indivíduos masculinos começa com o gene determinante do sexo no cromossoma Y (SRY). A produção de testosterona e a conversão periférica de testosterona em di-hidrotestosterona entre as semanas 6 e 12 da gravidez são essenciais para a formação do pénis, próstata e escroto dos indivíduos do sexo masculino (4, 5, 7, 12, 23). No entanto, o desenvolvimento dos órgãos sexuais femininos no útero é baseado principalmente na ausência de andrógenos. Uma vez estabelecida a diferenciação desses órgãos sexuais, ocorre a diferenciação sexual do cérebro, por efeitos permanentes de organização das hormonas sexuais no cérebro em desenvolvimento. Durante a puberdade, os circuitos cerebrais que foram organizados no útero são ativados pelas hormonas sexuais (4, 5, 7, 9, 12, 13, 23).

Os dois períodos críticos no desenvolvimento, em que se sabe que os níveis de testosterona são mais elevados nos indivíduos do sexo masculino do que nos do sexo feminino, são no meio da gravidez e os primeiros três meses após o nascimento (3, 7, 9, 23). Estes picos de testosterona fetal e neonatal, juntamente com alterações

funcionais nos recetores de esteroides, são responsáveis por um maior grau de desenvolvimento de estruturas e circuitos no cérebro dos indivíduos masculinos para o resto de suas vidas. Como a diferenciação sexual dos genitais ocorre muito mais cedo (isto é, nos primeiros 2 meses de gravidez) do que a diferenciação sexual do cérebro (a segunda metade da gravidez), estes dois processos podem ser influenciados independentemente. Em casos raros, pode resultar em transexualidade, isto é, pessoas com órgãos sexuais masculinos que, no entanto, têm uma identidade feminina, ou vice-versa. Significa também que, no caso de um órgão sexual ambíguo no nascimento, o grau de masculinização dos genitais pode nem sempre refletir o grau de masculinização do cérebro (3, 5, 7, 13, 23).

No entanto, tornou-se um clichê sugerir que a preferência heterossexual é devida a graus típicos de exposição pré-natal a andrógenos (principalmente testosterona), e que a preferência heterossexual em mulheres é devida à muito pouca exposição ao andrógeno pré-natal). Inversamente, a homossexualidade nos homens é devida à subexposição aos andrógenos pré-natais e nas mulheres, devido à sobre-exposição. Este modelo clássico das origens da orientação sexual teve algum apoio precoce da manipulação experimental dos níveis de hormonas sexuais pré-natal em modelos animais e da prevalência de orientação sexual variante (em linha com a suposta exposição sexual hormonal pré-natal ou sexual-atípica), assim como, os casos intersexuais ou com distúrbios endócrinos, como hiperplasia adrenal congénita (3-5, 7, 8, 12, 13, 21, 23).

A síndrome de insensibilidade aos androgénios completa é causada por diferentes mutações no gene para o recetor de andrógeno. Os indivíduos XY afetados desenvolvem-se como mulheres fenotípicas e experimentam orientação e fantasias "heterossexuais" sem problemas de género. Quando um feto masculino tem uma deficiência de 5 α -redutase-2 ou 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase-3, impedindo que a testosterona periférica seja transformada em di-hidrotestosterona, nasce como se fosse uma "menina" com um clitóris grande (5, 7, 12, 15). Estas crianças XY são geralmente criadas como meninas. No entanto, quando a produção de testosterona aumenta durante a puberdade, o 'clitóris' cresce até o tamanho do pênis, os testículos descem, a construção das crianças começa a masculinizar-se (5, 7, 12, 23). Apesar do fato de que essas crianças são inicialmente criadas como meninas, a maioria (60%) acaba por escolher viver como heterossexuais masculinos, aparentemente devido ao efeito organizador da testosterona sobre o desenvolvimento precoce do cérebro e o efeito ativador da testosterona na puberdade. Os meninos que nascem com uma extrofia cloacal, ou seja, com extrofia da bexiga e um pênis parcial ou totalmente ausente, costumam ser transformados em meninas imediatamente após o nascimento.

Uma pesquisa mostrou que apenas 65% dessas crianças que foram transformadas em meninas continuaram a viver como meninas após atingirem a idade adulta. Além disso, quando os indivíduos com disforia de gênero foram excluídos, este número caiu para 47% (5, 7, 12). Estes exemplos mostram que um efeito direto da testosterona no cérebro de um menino em desenvolvimento e uma falta de tal efeito no cérebro das meninas em desenvolvimento é crucial para o desenvolvimento da identidade de gênero e orientação sexual (7, 8, 12, 21).

No entanto, mais recentemente, a investigação nesta área mudou-se para se concentrar em marcadores proxy da exposição hormonal pré-natal que podem ser facilmente, e não-invasivamente, explorados em outras populações endocrinologicamente normais. Estes marcadores proxy compreendem características somáticas que são conhecidas por serem influenciadas por hormonas sexuais pré-natal. Assim, variações nestes traços entre adultos heterossexuais e homossexuais podem oferecer uma "janela" para a melhor compreensão do início do neurodesenvolvimento das preferências sexuais sob a ação das hormonas pré-natais. Esses marcadores são ferramentas imperfeitas mas, na ausência de estudos prospetivos, têm fornecido algumas ideias intrigantes (3, 4, 12, 21, 24).

O marcador proxy mais conhecido de exposição hormonal pré-natal é a razão entre o segundo e o quarto dedo (ou relação 2D:4D). A relação 2D:4D é sexualmente dimórfica, com os indivíduos do sexo masculinos mostrando razões mais baixas do que os do sexo feminino (3, 4, 12, 15, 21, 22, 25). A evidência de proporções mais baixas em indivíduos com sobre-exposição a andrógenos (como na hiperplasia adrenal congénita) implica fortemente os andrógenos pré-natais na modulação de 2D:4D (3, 4, 12, 15, 21, 25). A relação 2D:4D está também ligada à variação do gene do recetor de androgénio e a relação entre testosterona e estrogénio do fluido amniótico, durante a gestação, está negativamente associada à 2D:4D (3). Embora em última análise correlacional, esses dados sugerem fortemente que o excesso de exposição aos andrógenos pode alterar os comprimentos relativos do segundo e quarto dedo. Em geral, estes dados sugerem fortemente que mulheres homossexuais estão expostas a um maior grau de masculinização pelos andrógenos pré-natais do que as mulheres heterossexuais. No entanto, os dados obtidos dos diversos estudos são contraditórios, sendo possível que não haja diferença real entre homens heterossexuais e homossexuais em 2D:4D e que as diferenças observadas meramente refletem erro de amostragem (3, 4, 12, 21, 25). Em segundo lugar, não há, até agora, nenhum mecanismo biológico conhecido pelo qual um valor constante nesta característica particular deveria ocorrer na população minoritária (isto é, homens

homossexuais) enquanto a população majoritária apresenta maior variação (3, 4, 21, 25).

Estudos de mecanismos auditivos também mostram hipermasculinização específica entre homossexuais em comparação com heterossexuais. As emissões otoacústicas (OAEs) são pequenos sons emitidos pela cóclea e podem ocorrer espontaneamente ou ser evocados por sons de clique. Os OAEs de ambas as variedades são mais numerosos nos indivíduos femininos do que nos masculinos, e na orelha direita (3, 4, 18-20, 22). Evidências de que as OAEs são influenciadas pelos andrógenos pré-natais provêm da constatação de que as mulheres com co-gêmeos masculinos têm padrões OAE masculinizados. Dois estudos mostraram OAEs menos numerosas e mais fracas em mulheres homossexuais e bissexuais em comparação com mulheres heterossexuais, mas nenhuma variação entre homens homossexuais e heterossexuais (3, 4, 18-20). Embora não haja diferença entre os grupos masculinos em relação aos mecanismos auditivos na periferia, esta existe centralmente. Isto foi descoberto examinando os potenciais evocados auditivos (AEPs) produzidos em resposta aos estímulos de clique. Em 5 das 19 medidas de desfecho de AEPs, as mulheres homossexuais mostraram respostas masculinizadas e homens homossexuais demonstraram respostas hipermasculinizadas (3, 4, 18-20).

Trabalhos adicionais no quadro de andrógenos pré-natais referem diferenças relacionadas à orientação sexual em marcadores de crescimento físico. Os homens homossexuais relatam consistentemente o início da puberdade em índices físicos e comportamentais mais precoces (por exemplo, idade da primeira ejaculação ou idade da primeira experiência sexual) em comparação com homens heterossexuais; enquanto que as mulheres homossexuais e heterossexuais não apresentam diferenças (3, 4). Também há relatos inconsistentes de variações relacionadas à orientação sexual na altura e no peso autorrelatado. Um estudo (Martin e Nguyen, 2004), mediu objetivamente o crescimento esquelético em uma grande amostra comunitária, relatou que homens homossexuais têm menor crescimento ósseo nos braços, pernas e mãos em comparação com homens heterossexuais, enquanto o inverso foi encontrado para mulheres homossexuais em comparação com mulheres heterossexuais (3, 4). Esses dados sugerem que os homens homossexuais são parcialmente feminizados e que as mulheres homossexuais são masculinizadas, em medidas antropométricas específicas antes do aumento pubertário dos níveis de esteroides sexuais (3, 4).

Globalmente, como previsto, todas as evidências disponíveis apontam para mulheres homossexuais estarem, em média, expostas a mais andrógenos pré-natais do que as mulheres heterossexuais. No entanto, é importante notar que há uma

considerável sobreposição entre os dois grupos femininos, indicando que os andrógenos pré-natais não agem isoladamente (3, 4, 12). As descobertas com relação aos homens homossexuais são ainda mais surpreendentes com indicações de exposição a andrógenos pré-natal elevada e reduzida. Isso parece inconsistente com a previsão central da teoria androgénica pré-natal de que os homens homossexuais devem mostrar evidência de níveis de andrógeno pré-natal mais baixos (3-5, 12). No entanto, uma justificação poderá ser encontrada, se é suposto que o circuito neural necessário responsável pela orientação do mesmo sexo nos homens seja não-masculinizado (por exemplo, talvez por causa de fatores genéticos), isso leva a uma atividade androgénica excessiva no desenvolvimento de outras características somáticas. Isso pode explicar as características hipermasculinizadas observadas (embora não confiáveis) entre homens homossexuais (3-5). Embora essa sugestão seja certamente especulativa, está de acordo com observações conhecidas para efeitos não monotónicos de esteroides sexuais em alguns modelos animais (3-5).

Além disso é importante ter em conta que a homossexualidade masculina pode aparecer como um mosaico de traços (alguns típicos, outros atípicos e outros que são exagerados). Isto pode ser produzido por diferenças no tempo e/ou concentração de exposição a androgénio (por exemplo, níveis menos ou mais elevados do que a média) em homens heterossexuais e homossexuais (3, 4, 24, 26). Por exemplo, Geschwind e Galaburda (1985) sugeriram que homens homossexuais estão expostos a níveis particularmente altos de andrógenos muito cedo no desenvolvimento, explicando tanto a sua tendência a ser menos destros como, por extensão, os traços hipermasculinizados observados neste grupo (3, 24, 26). Interessantemente, essas possíveis variações temporais e localizadas na exposição aos andrógenos podem sugerir que suas ações ocorrem ainda mais a montante na via do desenvolvimento, o que talvez explique os resultados nulos dos estudos de genes candidatos (genes do recetor de andrógeno e da aromatase).

Deve-se notar, no entanto, que embora as hormonas sexuais sejam muito importantes para a identidade de género e orientação sexual, a diferenciação sexual do cérebro não é causada apenas por elas. Os genes também desempenham um papel-chave, com SRY e ZRY como os possíveis candidatos para esta ação, uma vez que são expressos até idades muito avançadas no cérebro humano, embora estritamente falando o papel desses genes na diferenciação sexual para durante o desenvolvimento (2, 4, 7). Além disso, mudanças epigenéticas como a acetilação e a metilação de múltiplas proteínas recrutadas pela função do recetor hormonal sexual são importantes para o desenvolvimento do sistema nervoso, uma vez que afetam as diferenças sexuais adultas no cérebro e no comportamento dos roedores. As

alterações epigenéticas são encontradas na linha germinativa (e, portanto, são herdadas) e em células somáticas e, em geral, persistem apenas por uma vida e são largamente dependentes do contexto (7). O contexto pode ser variáveis como hormonas esteroides ou produtos químicos que perturbam o sistema endócrino, experiências tão abrangentes quanto o abuso infantil precoce, ou eventos tão leves quanto a aprendizagem dependente do contexto (7). Evidências recentes mostram que os recetores de androgénio e recetores de estrogénio interagem com enzimas modificadoras de histonas, que estão associadas à diferenciação sexual neural (7). A testosterona circulante ativa os recetores de androgénio e é convertida em estrogénio no cérebro via aromatase. Foi demonstrado um dimorfismo sexual extenso no número e projeções de neurónios que expressam a aromatase e a masculinização dessas células ocorreu independentemente dos recetores de androgénio (4, 7).

Deste modo pode-se dizer que as diferenças estruturais no cérebro resultantes da interação de genes, hormonas sexuais e células cerebrais em desenvolvimento são consideradas a base de, por exemplo, as diferenças de sexo no papel de género (comportando-se como um homem ou mulher na sociedade), identidade de género (a convicção que pertence ao sexo masculino ou feminino) e orientação sexual (heterossexualidade, homossexualidade ou bissexualidade). Fatores que interferem nas interações entre hormonas sexuais e o cérebro fetal em desenvolvimento podem influenciar permanentemente esses comportamentos (3, 4, 7).

EFEITO FRATERNAL DA ORDEM DE NASCIMENTO E IMUNIDADE

Atualmente um dos modelos mais revolucionários relativa à orientação sexual diz respeito à hipótese da imunidade materna ter um papel no desenvolvimento neurológico humano. Baseia-se no efeito de ordem de nascimento fraterno (FBO): isto é, os homens homossexuais têm um maior número de irmãos mais velhos do que os homens heterossexuais (e em relação a qualquer outra categoria de irmãos) (3, 4, 12, 16, 24, 26-30). Segundo Blanchard (2014) a probabilidade estimada de um homem ser homossexual aumenta entre 21% a 30% com cada irmão mais velho, e a modelagem estatística usando procedimentos epidemiológicos sugere que aproximadamente 1 em cada 7 homens homossexuais pode dever sua orientação sexual ao efeito FBO (3, 4, 12, 24, 26-30). Relativamente às demais proporções de homens homossexuais pensa-se que se podem dever a outras causas, como os níveis diferenciais de andrógeno pré-natal (3, 4, 16, 24, 26-30). No entanto, para as mulheres homossexuais e heterossexuais não há diferença no género dos irmãos nem na ordem de nascimento,

deste modo qualquer explicação do desenvolvimento neurológico que tenha por base o efeito FBO é limitada aos homens (3, 4, 16, 24, 26-30). É importante ressaltar que trabalhos recentes demonstraram que homens homossexuais com irmãos mais velhos têm um peso significativamente menor do que os homens heterossexuais com irmãos mais velhos (3, 16, 26, 28). Como o peso ao nascer é inegavelmente determinado pré-natalmente, deve existir algum fator de desenvolvimento comum.

Investigadores como o caso de Blanchard, 2004, propuseram um papel para a imunização progressiva de algumas mães para os antígenos ligados ao sexo masculino produzidos por transportar cada feto masculino que sucedeu. Ou seja, o sistema imunológico materno identifica antígenos masculinos específicos como '*non-self*' e começa a produzir anticorpos contra eles. Um possível grupo de antígenos são os antígenos menores de histocompatibilidade ligados a Y, especificamente H-Y. Os anticorpos H-Y acumulados podem desviar a diferenciação sexual masculina típica do cérebro fetal, levando o indivíduo a ser sexualmente atraído por indivíduos masculinos (3, 4, 26-28). Por exemplo, os anticorpos específicos do sexo masculino podem ligar-se e inativar os receptores de diferenciação do sexo masculino localizados na superfície dos neurônios fetais, impedindo assim a morfogênese das preferências sexuais masculinizadas.

A teoria da imunidade materna é consistente com um número de observações: o número de irmãos mais velhos é irrelevante para a orientação sexual em homens nascidos posteriormente; o antígeno H-Y é expresso apenas por fetos do sexo masculino e, assim, o sistema imunológico materno "recorda" o número de bebês do sexo masculino transportados anteriormente e pode modular a sua resposta; e os antígenos H-Y estão fortemente representados no tecido neural (3, 4, 12, 26-28). No entanto, não há dados que especifiquem um papel para esses antígenos particulares nas preferências sexuais entre os seres humanos. Existem vários antígenos candidatos alternativos a H-Y, incluindo proteínas das famílias de proteínas ligada ao Y, a protocaderina e a neuroligina, ambas encontradas em seres humanos. Acredita-se que essas proteínas de adesão celular influenciam a comunicação célula-célula durante a morfogênese precoce do cérebro específico do homem e podem ter consequências comportamentais típicas do homem (3, 4, 12, 26-28). Estes estudos são consistentes com evidências neurogenéticas para a transcrição direta dos genes de determinação do sexo ligados ao Y, SRY e ZFY no cérebro humano masculino (incluindo o hipotálamo) (3, 12, 26-28). O modelo de imunidade materna também pode explicar a ligação entre o peso ao nascer e as preferências sexuais.

O modelo de imunidade materna depende implicitamente de uma explicação de desenvolvimento neurológico imunológico não hormonal e, portanto, não pode explicar

imediatamente as características hipermasculinas (por exemplo 2D:4D e AEPs) associadas à homossexualidade masculina. É possível que os anticorpos masculinos específicos possam interagir com processos de diferenciação sexual controlados por hormonas sexuais ou serem completamente independentes deles, contudo isto ainda é desconhecido (3, 4).

CONCLUSÕES

Os determinantes da orientação sexual não são ainda claros, embora a comunidade científica considere que eles são multifatoriais. A aparente impossibilidade de alterar de alguma forma a orientação sexual de uma pessoa é um argumento importante contra o papel da sociedade ou do ambiente no desenvolvimento da homossexualidade e contra a ideia de que a homossexualidade é uma escolha de estilo de vida. Deste modo, a maioria das autoridades neste tema concorda que orientação sexual não é uma questão de escolha ou a única consequência da educação e do ambiente (1, 3, 4, 7, 8).

Vários estudos mostraram que há uma influência genética significativa sobre a orientação sexual, contudo existem outros fatores que influenciam as interações entre hormonas sexuais e o cérebro em desenvolvimento. Estes são, pelo menos, tão importantes quanto os fatores genéticos e tornam-se evidentes durante a puberdade sob a influência de hormonas sexuais (1, 4, 7).

Há evidências limitadas de diferenças subtis na morfologia cerebral entre indivíduos heterossexuais e homossexuais. Estas evidências dão algumas pistas sobre a rede neural subjacente à orientação sexual em homens, incluindo regiões hipotalâmicas anteriores e regiões corticais como os lobos parietais, especificamente nos núcleos intersticiais do hipotálamo anterior (maior nos homens heterossexuais do que nos homossexuais) e na comissura anterior (maior nos homens homossexuais do que nos heterossexuais) (1-4, 7, 8). No que diz respeito à orientação sexual em mulheres, há alguma indicação para o envolvimento de circuitos límbicos, mas pouco mais (1-4). A relevância dessas diferenças morfológicas, e se elas são ou não a causa ou a consequência da orientação sexual, ainda estão a ser alvo de vários estudos.

Uma variedade de fatores endócrinos e bioquímicos, bem como os seus marcadores de desenvolvimento (como por exemplo a proporção do segundo e quarto dedos, influenciada pela exposição de andrógenos pré-natal), são associados com a orientação, mas os achados dos vários estudos foram inconsistentes (1, 3, 5). No entanto, a neuroendocrinologia funcional ainda é desconhecida, algumas evidências

sobre estudos em animais apontam para processos de desenvolvimento sob o controlo de esteroides sexuais pré-natais. Contudo, ainda é necessária uma maior investigação de tais processos, como a potencial modulação androgénica da apoptose nos circuitos neurais necessários (3-5).

O principal desafio nesta fase é determinar os circuitos neurais precisos subjacentes à direção da preferência sexual, exigindo estudos através das neurociências. Isso pode exigir o fracionamento da definição de orientação sexual em componentes comportamentais discretos de forma a ajudar a enquadrar as questões em estudo (3, 4).

As técnicas de neuroimagem precisarão quantificar as diferenças volumétricas putativas relacionadas à orientação sexual em substratos límbicos *in vivo*, enquanto que métodos funcionais poderão ser explorados para elucidar sobre as redes subcortical e corticais responsáveis pela atração sexual (2-4). Estudos neuroquímicos de imagem poderão investigar os papéis potenciais dos esteroides sexuais nesses mecanismos neurais. Juntas, estas investigações podem esclarecer imensamente os mecanismos inibitórios subjacentes às respostas da atração sexual humana (2-4).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rossi R, Dean J. Sexual Orientation: in the EFS and ESSM syllabus of clinical sexology. 1st ed: Amsterdam: Medix Publishers; 2013.
2. Abe C, Johansson E, Allzen E, Savic I. Sexual orientation related differences in cortical thickness in male individuals. PLoS One. 2014;9(12):e114721.
3. Rahman Q. The neurodevelopment of human sexual orientation. Neurosci Biobehav Rev. 2005;29(7):1057-66.
4. Balthazart J. Minireview: Hormones and human sexual orientation. Endocrinology. 2011;152(8):2937-47.
5. Baum MJ. Mammalian animal models of psychosexual differentiation: when is 'translation' to the human situation possible? Horm Behav. 2006;50(4):579-88.
6. van Anders SM. Beyond Sexual Orientation: Integrating Gender/Sex and Diverse Sexualities via Sexual Configurations Theory. Arch Sex Behav. 2015;44(5):1177-213.
7. Bao AM, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. Front Neuroendocrinol. 2011;32(2):214-26.

8. Bao AM, Swaab DF. Sex differences in the brain, behavior, and neuropsychiatric disorders. *Neuroscientist*. 2010;16(5):550-65.
9. Zubeldia-Brenner L, Roselli CE, Recabarren SE, Gonzalez Deniselle MC, Lara HE. Developmental and Functional Effects of Steroid Hormones on the Neuroendocrine Axis and Spinal Cord. *J Neuroendocrinol*. 2016;28(7).
10. Dar-Nimrod I, Heine SJ. Genetic essentialism: on the deceptive determinism of DNA. *Psychol Bull*. 2011;137(5):800-18.
11. Poepl TB, Langguth B, Rupprecht R, Safron A, Bzdok D, Laird AR, et al. The neural basis of sex differences in sexual behavior: A quantitative meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*. 2016;43:28-43.
12. Gooren L. The biology of human psychosexual differentiation. *Horm Behav*. 2006;50(4):589-601.
13. Callens N, Van Kuyk M, van Kuppenveld JH, Drop SL, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB, et al. Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with Disorders/Differences of Sex Development. *Horm Behav*. 2016;86:8-20.
14. Cheng JC, Secondary J, Burke WH, Fedoroff JP, Dwyer RG. Neuroimaging and sexual behavior: identification of regional and functional differences. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(7):55.
15. Jannini EA, Blanchard R, Camperio-Ciani A, Bancroft J. Male homosexuality: nature or culture? *J Sex Med*. 2010;7(10):3245-53.
16. Puts DA, Jordan CL, Breedlove SM. O brother, where art thou? The fraternal birth-order effect on male sexual orientation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(28):10531-2.
17. Savic I. Pheromone Processing in Relation to Sex and Sexual Orientation. In: Mucignat-Caretta C, editor. *Neurobiology of Chemical Communication*. Frontiers in Neuroscience. Boca Raton (FL)2014.
18. McFadden D. Sexual orientation and the auditory system. *Front Neuroendocrinol*. 2011;32(2):201-13.
19. McFadden D, Hsieh MD, Garcia-Sierra A, Champlin CA. Differences by sex, ear, and sexual orientation in the time intervals between successive peaks in auditory evoked potentials. *Hear Res*. 2010;270(1-2):56-64.
20. McFadden D. What Do Sex, Twins, Spotted Hyenas, ADHD, and Sexual Orientation Have in Common? *Perspect Psychol Sci*. 2008;3(4):309-23.
21. van Anders SM, Hampson E. Testing the prenatal androgen hypothesis: measuring digit ratios, sexual orientation, and spatial abilities in adults. *Horm Behav*. 2005;47(1):92-8.

22. James WH. Biological and psychosocial determinants of male and female human sexual orientation. *J Biosoc Sci.* 2005;37(5):555-67.
23. Cohen-Bendahan CC, van de Beek C, Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(2):353-84.
24. Kishida M, Rahman Q. Fraternal Birth Order and Extreme Right-Handedness as Predictors of Sexual Orientation and Gender Nonconformity in Men. *Arch Sex Behav.* 2015;44(5):1493-501.
25. Valla J, Ceci SJ. Can Sex Differences in Science Be Tied to the Long Reach of Prenatal Hormones? Brain Organization Theory, Digit Ratio (2D/4D), and Sex Differences in Preferences and Cognition. *Perspect Psychol Sci.* 2011;6(2):134-6.
26. Blanchard R, Cantor JM, Bogaert AF, Breedlove SM, Ellis L. Interaction of fraternal birth order and handedness in the development of male homosexuality. *Horm Behav.* 2006;49(3):405-14.
27. Blanchard R. Detecting and correcting for family size differences in the study of sexual orientation and fraternal birth order. *Arch Sex Behav.* 2014;43(5):845-52.
28. Cantor JM, Blanchard R, Paterson AD, Bogaert AF. How many gay men owe their sexual orientation to fraternal birth order? *Arch Sex Behav.* 2002;31(1):63-71.
29. Blanchard R. Quantitative and theoretical analyses of the relation between older brothers and homosexuality in men. *J Theor Biol.* 2004;230(2):173-87.
30. Bogaert AF, Skorska M. Sexual orientation, fraternal birth order, and the maternal immune hypothesis: a review. *Front Neuroendocrinol.* 2011;32(2):247-54.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar ao meu tutor, o Professor Doutor Manuel Esteves, pela disponibilidade e orientação, essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

À minha família e amigos que me apoiaram e estiveram presentes ao longo de todas as etapas que percorri.

Ao Pedro Cubal por toda a ajuda prestada, estando sempre presente para aturar todos os meus desvaneios e momentos de "loucura".

Por último, ao Gabriele Ghioni pelo incentivo, empenho, dedicação e paciência que teve para aturar repetitivamente as minhas incertezas, momentos críticos e discussões sobre este trabalho, tendo sido a pedra angular em todo este processo.

ANEXOS

INSTRUÇÕES AOS AUTORES – REVISTA PSIQUIATRIA CLÍNICA

A revista 'PSIQUIATRIA CLÍNICA' publica artigos originais na área da Psiquiatria e Saúde Mental, escritos em português, em conformidade com as seguintes categorias: [1] artigos originais; [2] artigos de revisão; [3] casos clínicos; [4] cartas ao editor; [5] artigos especiais por convite.

Os manuscritos devem ser enviados para o endereço electrónico psiqlr@huc.min-saude.pt, ao cuidado do Editor da Revista 'Psiquiatria Clínica', em formato Microsoft Word, aceitando-se anexos (p. ex. imagens, tabelas) em formato JPEG ou Microsoft Excel.

Além do título do artigo, em português e em inglês, e da categoria de manuscrito escolhida, deverá ser indicado o nome dos autores, suas qualificações e filiações profissionais. Um autor deverá ser indicado como responsável pela correspondência, constando como contactos morada profissional, telefone e endereço electrónico. A informação referente aos autores - nome, qualificações e filiações, endereço e contactos do autor-correspondente - deverá ser remetida num ficheiro à parte, separado do corpo do artigo.

Os artigos devem ser acompanhados de um resumo, contendo uma descrição clara e concisa do artigo, que não deve exceder um limite de 200 palavras. Deverão ser indicadas palavras-chave, em número máximo de 4, que reflitam o conteúdo do manuscrito. Recomenda-se o uso de termos 'Medical Subject Headings', do Index Medicus. Resumos e palavras-chave deverão ser redigidos em 2 versões: português e inglês. Relativamente ao idioma do texto do artigo, serão aceites contribuições em português ou inglês.

A estrutura dos Artigos Originais, e Revisão, quando aplicável, deverá ser organizada segundo as secções: (1) Introdução, (2) Métodos, (3) Resultados, (4) Discussão, (5) Conclusões. Os Casos Clínicos deverão estruturar-se como: (1) Introdução, (2) Caso Clínico, (3) Discussão. A dimensão dos manuscritos, excluindo resumo e referências, deverá respeitar os seguintes limites de palavras: Artigos Originais – 5000, Artigos de Revisão – 7500, Casos Clínicos – 2000, Cartas ao Editor – 750.

As referências bibliográficas deverão adotar as normas para publicação segundo o estilo Vancouver, do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (vide http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), sendo citadas no texto



por números árabes consecutivos, entre parêntesis, inseridos por ordem de entrada. A
título de exemplo:
(1) Vaz-Serra A. A vulnerabilidade ao Stress. *Psiquiatria Clínica*. 2000; 20(4): 261-278.

A submissão de um manuscrito à revista implica a sua originalidade, nomeadamente que o trabalho em questão não tenha sido anteriormente publicado, ou que não tenha sido submetido em simultâneo a outros periódicos científicos. Em termos éticos, nomeadamente no referente a autorias, recomenda-se a leitura e cumprimento das recomendações do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (vide <http://www.icmje.org/recommendations>).

Os artigos submetidos serão avaliados pelo conselho editorial, que apreciará a sua conformidade com a linha editorial da 'Psiquiatria Clínica'. Caso seja assinalada a necessidade de revisão, os pareceres serão comunicados aos autores, que deverão proceder às necessárias modificações antes de resubmeter o artigo. A revista não garante a publicação de todos os artigos que lhe sejam entregues, pelo que, em caso de rejeição do manuscrito, o mesmo será devolvido aos autores.

Os artigos publicados serão da exclusiva responsabilidade dos autores. Após a sua aceitação e publicação na revista 'Psiquiatria Clínica' tornar-se-ão propriedade desta, e a sua reprodução, total ou parcial, só poderá ser feita com autorização prévia do Editor. Estão salvaguardadas, como exceção, breves citações de texto utilizadas na elaboração de outros artigos científicos.